



FORMAZIONE:

SCADENZA BANDO 15 luglio 2016

Sostegno economico a due giovani medici italiani per partecipare al 10th European Lupus Meeting, Venezia, 5-8 ottobre 2016

Sono risultate vincitrici le dott.sse Viviana Pacucci ed Enrica Cipriano di Roma

Dott.ssa Enrica Cipriano



Occupazione attuale: Dottore in Medicina e Chirurgia, iscritto all'Ordine Professionale dei Medici, Chirurghi e Odontoiatri della provincia di Roma, Specializzando al terzo anno della Scuola di Specializzazione in Reumatologia.

FORMAZIONE ED ESPERIENZA LAVORATIVA

Titolo conseguito: Laurea in Medicina e Chirurgia 110/110 e lode in data 25.07.2012.

Tesi di laurea: Studio multigenico nel LES: il ruolo di 6 geni candidati nel determinare la suscettibilità e il fenotipo di malattia (relatore Prof. Fabrizio Conti, co-relatore Dott. Carlo Perricone).

Esperienza lavorativa: impegnata nell'attività di assistenza ai pazienti affetti da malattie autoimmuni con particolare riguardo ai pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi, seguendo l'ambulatorio dedicato presso il Policlinico Umberto I di Roma.

Collaboratrice nell'attività di ricerca sulla genetica delle malattie multifattoriali, ed in particolare del Lupus Eritematoso Sistemico, e sulle manifestazioni articolari di malattia.

Vincitrice premio per migliore comunicazione orale al congresso SIR-CROI 2014 con una comunicazione dal titolo: "Coinvolgimento articolare in pazienti affetti da LES: applicazione dello swollen to tender joint count ratio".

Vincitrice dei finanziamenti per progetti di avvio alla ricerca nell'anno 2014 con un progetto dal titolo: "Studio di valutazione dell'asse dell'interleuchina 17 verso la risposta immunitaria B mediata nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico"; e nell'anno 2015 con un progetto dal titolo: "Geni nella via dell'Interleuchina 17 e nella risposta cellulare B mediata in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico: analisi di associazione e studio di correlazione genotipo-fenotipo".



RELAZIONE 10th EUROPEAN LUPUS MEETING

Grazie al contributo del Gruppo LES ho partecipato al 10th European Lupus Meeting

tenutosi a Venezia dal 6 al 8 Ottobre 2016. Durante il congresso sono stati esposti numerosi studi inerenti le ultime teorie e scoperte su epidemiologia, patogenesi,

attività di malattia, danno d'organo, sono stati rivelati i dati circa l'efficacia e sicurezza dei farmaci attualmente in uso nel trattamento del LES ed informazioni riguardanti i nuovi farmaci in sperimentazione. Il primo giorno è iniziato con una intrigante sessione circa il ruolo dell'ambiente e degli ormoni nello sviluppo del Lupus. Una interessante comunicazione orale ha ricercato la presenza di alterazioni nei livelli dell'ormone antimulleriano (la cui funzione si esplica nello sviluppo dei caratteri sessuali del feto, indice della riserva ovarica e i cui valori possono essere alterati in alcune patologie di interesse primariamente ginecologico) nei pazienti affetti da LES; i risultati hanno mostrato come non ci siano differenze nella riserva ovarica delle pazienti affette da lupus e delle donne sane, confermando pertanto che la malattia non influisce primitivamente sulla fertilità delle donne; una riduzione della riserva ovarica è stata invece riscontrata, come atteso, nelle pazienti che erano state sottoposte a terapia con ciclofosfamide o che avevano una malattia particolarmente severa. Altri studi si sono focalizzati nell'indagare il nesso tra alterazioni intestinali, della flora batterica (microbioma) o dovute a malattie (es. celiachia), e la perdita di tolleranza nel nostro sistema immunitario con conseguente comparsa di meccanismi autoimmuni che portano allo sviluppo del LES.

La sessione sui nuovi farmaci in via di sviluppo per i pazienti affetti da LES si è incentrata soprattutto sugli incoraggianti risultati dimostrati dal Anifrolumab, un farmaco biologico costruito per attaccare selettivamente ed inattivare il recettore per l'interferon di tipo I, una delle principali molecole coinvolte nello sviluppo del LES. Questo farmaco è già stato valutato in pazienti affetti da una forma di LES moderata-severa in un trial di fase IIb, e gli studi presentati all'European Lupus Congress ne hanno riportato l'efficacia nel ridurre l'attività di malattia, le manifestazioni d'organo e nel negativizzare il

valore degli autoanticorpi. Una parte della sessione è stata dedicata ad un farmaco ben conosciuto ma sempre attuale: il Rituximab. Nonostante il farmaco continui a non apparire in scheda tecnica per il trattamento del LES, la lunga lista di studi che ne dimostrano l'efficacia non possono che aggiungere importanti evidenze scientifiche a favore della sua utilità nel trattamento di pazienti con forme refrattarie e aggressive di LES. Infine il nostro gruppo ha riportato i dati raccolti negli ultimi due anni circa l'efficacia del Belimumab, ad oggi l'unico farmaco in scheda tecnica per il trattamento dei pazienti affetti da lupus. I dati finora raccolti sono particolarmente promettenti circa la sua efficacia nella terapia delle manifestazioni cutanee e muscoloscheletriche, inoltre il farmaco ha dimostrato di avere un buon profilo di sicurezza, esponendo i pazienti a una bassa percentuale di effetti collaterali. Studi attualmente in corso stanno inoltre valutando l'efficacia e la sicurezza del Belimumab in somministrazione sottocutanea che eviterebbe al paziente la necessità di dedicare una intera mattina all'infusione endovenosa del farmaco.

In una sessione parallela sono stati esposti gli studi circa la ricerca, in vitro, di target per lo sviluppo di nuovi farmaci oltre a quelli in via di sperimentazione. Una molecola che ha destato particolare interesse nei ricercatori è la Pentraxina 3, una molecola coinvolta nella cascata immunitaria. I primi lavori disponibili hanno dimostrato che bloccare questa proteina con anticorpi specifici avrebbe un effetto protettivo nello sviluppo di nefrite lupica. Un'altra molecola interessante nello sviluppo di nuovi farmaci si è dimostrata essere l'interleuchina 2, cruciale per la crescita e la sopravvivenza dei linfociti T regolatori, e che risulta essere ridotta nei pazienti affetti da LES. Tale mancanza potrebbe essere superata dall'infusione di basse dosi di interleuchina 2 che ha già dimostrato essere efficace nel ridurre l'attività di malattia in modelli murini di LES.

Tra i lavori c'è stato anche modo di approfondire i dati riguardanti l'efficacia di farmaci ormai in uso da anni per il LES. Particolare attenzione è stata posta all'idrossiclorochina (Plaquenil) rimarcandone gli effetti benefici soprattutto su manifestazioni mucocutanee, l'esiguità degli effetti collaterali e sottolineandone l'azione pleiotropica che la rende un ottimo farmaco di accompagnamento nella terapia del LES. Un importante lavoro, di interesse tanto per il medico che per il paziente, si è incentrato sulla valutazione della durata di remissione di malattia in pazienti affetti da LES in remissione a cui veniva sospesa la terapia glucocorticoidea. Questi pazienti continuavano la terapia solo con farmaci immunosoppressori e mantenevano la remissione per una media di 5 anni, la riattivazione di malattia più frequente riguardava la pelle.

Non sono mancate le sessioni incentrate sulla ricerca di nuovi biomarcatori nei diversi coinvolgimenti d'organo del lupus. I biomarcatori sono molecole che permettono con relativa accuratezza, minor danno per il paziente e costi contenuti di diagnosticare o monitorizzare una malattia. Il nostro gruppo in particolare ha esposto un interessante studio circa l'utilizzo dell'osteopontina con marcatore di danno renale. L'osteopontina è una molecola proinfiammatoria che si trova nel tessuto renale e viene immessa nel torrente circolatorio ed escreta con le urine. I risultati hanno dimostrato in pazienti con nefrite lupica un aumento dei livelli di questa proteina nel sangue, utile quindi nell'evidenziare un coinvolgimento renale ma purtroppo non nel discriminare una malattia attiva da una in remissione. Sempre il nostro gruppo ha poi esposto

un interessante lavoro basato sul ruolo dell'interleuchina 32 (una molecola coinvolta nell'attivazione dell'immunità) nello sviluppo della nefrite lupica. Sono stati dosati sia i livelli sierici che urinari di questa molecola e la sua espressione al livello del tessuto renale e i risultati hanno mostrato una sua associazione con lo sviluppo di nefrite lupica. Attualmente il "gold standard", ovvero la maniera più accurata per diagnosticare la nefrite lupica, risulta essere la biopsia renale. Portare avanti gli studi circa la ricerca di un nuovo marcatore di malattia potrebbe permettere di evidenziare la malattia prima, con più facilità, senza il costo di una ospedalizzazione e tutti i rischi relativi alla procedura.

Diverse sessioni hanno indagato il ruolo delle cellule immunitarie, in particolare i linfociti B, T e le plasmacellule nella patogenesi della malattia. Un nostro studio ha dimostrato l'effetto della molecola stimolatrice dei linfociti B (BLyS) sulla riduzione delle cellule progenitrici endoteliali responsabile dell'aterosclerosi accelerata che può coinvolgere i pazienti affetti da LES. Nello studio è stato dimostrato come bloccare BLyS attraverso la somministrazione di Belimumab porti ad un aumento di queste cellule progenitrici con probabili effetti benefici a lungo termine anche per la protezione della parete dei vasi arteriosi.

Il congresso di quest'anno è stato ricco di lavori interessanti riguardanti la patogenesi del LES, i meccanismi che portano al danno di diversi organi e la risposta della malattia alle terapie, permettendoci di arricchire la nostra conoscenza del LES e di gestire al meglio, insieme al paziente, ogni sfaccettatura della malattia.

Enrica Cipriano

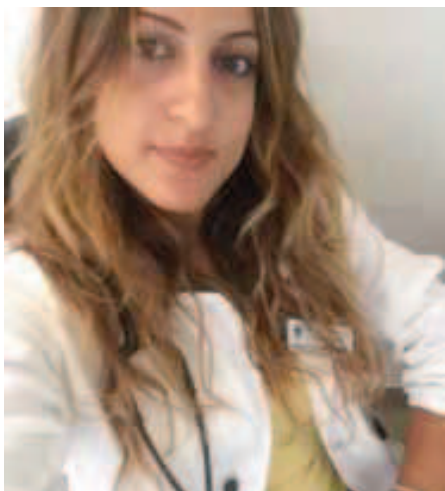
Aiutaci ad aiutare
i pazienti di Lupus

5x1000 a



Gruppo LES Italiano
ONLUS

CODICE FISCALE 910 194 103 30

Dott.ssa Viviana A. Pacucci

Nata a Roma il 20/02/1986, Laureata in Medicina e Chirurgia il 27 Ottobre 2011, presso l'Università degli studi di Roma "La Sapienza", con votazione 110 e lode/110, discutendo la tesi sperimentale "Validazione di un questionario malattia-specifico, Italian Lupus Quality of Life, per la misurazione della qualità di vita in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico" il cui relatore è stato il Prof. Fabrizio Conti e la correlatrice la Dott.ssa Fulvia Ceccarelli. Abilitazione all'esercizio della professione di Medico Chirurgo ed iscrizione all'albo dei medici chirurghi di Roma ottenuta nel Febbraio 2012 (seconda sessione 2011).

Da Giugno 2012 lavora come medico specializzando, iscritta al quinto anno, presso il Policlinico Umberto I di Roma, Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche, UOC di Reumatologia, diretta dal Prof. Guido Valesini e Prof. Conti sotto la cui guida ha acquisito esperienza clinica e teorico-applicativa nel campo delle malattie immuno-reumatologiche. Dal 2008 frequenta il reparto di Reumatologia Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche del Policlinico Umberto I e gli ambulatori della Lupus Clinic dello stesso Policlinico svolgendo attività clinica e di ricerca.

**RELAZIONE 10th EUROPEAN LUPUS MEETING**

Grazie al gentile contributo del Gruppo LES Italiano ho avuto il piacere di poter partecipare al *10th European Lupus Meeting*, tenutosi a Venezia dal 5 all'8 Ottobre, sia come auditrice che relatrice di una comunicazione orale dal titolo "*Evaluation of SLE reported fatigue in adult Italian pts with SLE, association with general health, quality of life, and musculoskeletal manifestations*".

Durante tale congresso notevoli novità sono state apportate sia in merito alla patogenesi che alle terapie, e ai vari coinvolgimenti d'organo di una malattia dalle così ampie manifestazioni.

Nella prima giornata le comunicazioni che più hanno suscitato il mio interesse hanno avuto come tema i target da raggiungere nel trattamento del LES e la sessione riguardante la nefrite lupica.

Nella prima sessione è stato presentato uno studio effettuato su 293 pazienti riguardo la durata di remissione e il danno d'organo: il gruppo di Padova, tramite tale studio prospettico monocentrico, ha concluso affermando che il target da raggiungere per ottenere il minore danno d'organo è una durata di remissione di 2 anni consecutivi. Il nostro gruppo di ricerca, invece, ha presentato uno studio monocentrico retrospettivo effettuato su 141 pazienti aventi un anno di remissione clinica ed in assenza di trattamento con glucocorticoidi ed immunosoppressori (ad eccezione dell'idrossiclorochina che è un immunomodulatore). I risultati hanno mostrato che i pazienti in remissione mostrano danno d'organo, misurato tramite SLICC, notevolmente inferiore rispetto ai pazienti che non hanno raggiunto tale target. Uno studio sulla frequenza di bassa attività di malattia è stato il tema della co-

municazione orale presentata dal gruppo di studi di Pisa: su 141 pazienti arruolati, 109 presentavano bassa attività di malattia, riscontrando bassi livelli di danno d'organo. Gli autori hanno concluso affermando che, pur in assenza del raggiungimento di remissione completa di malattia, una bassa attività di malattia può essere considerato come target accettabile.

Per quanto riguarda la sessione sulla nefrite lupica, la prima comunicazione era presentata da un gruppo svedese e riguardava il ruolo degli anticorpi anti-fosfolipidi nella nefrite lupica: sono stati ricercati gli anticorpi antifosfolipidi in 204 pazienti aventi impegno renale, 294 senza impegno renale e 64 con biopsia renale deponente per glomerulonefrite proliferativa e membranosa. Dallo studio è emerso che la presenza degli anticorpi ricercati è associata con la presenza di nefrite lupica e non influenza gli "outcome" a lungo termine. Un altro lavoro ha avuto come oggetto lo studio dell'infiltrato infiammatorio su biopsie renali in pazienti con classe IV di nefrite lupica. Lo studio è stato condotto su 64 pazienti e il coinvolgimento dell'interstizio è stato trovato su 33 biopsie: tali pazienti mostravano attività più elevata di malattia e minor risposta alla terapia e al raggiungimento di remissione di malattia, in accordo con i dati presenti in letteratura. L'aterosclerosi accelerata (causa di problemi cardiovascolari) nei pazienti con coinvolgimento renale è stato il tema di un'interessante presentazione. Secondo il suddetto studio la presenza di nefrite lupica è associata allo sviluppo di aterosclerosi accelerata anche in pazienti giovani, ma un adeguato e tempestivo riconoscimento e trattamento aiuta a prevenire eventi cardiovascolari.

Nella giornata successiva diverse sessioni hanno avuto come oggetto le diverse manifestazioni d'organo del LES, il danno e le comorbidità. Riguardo questi ultimi aspetti, di rilievo è stato uno studio italiano condotto su 70 pazienti in cui è stata

valutata l'età vascolare che, nei pazienti con LES, a causa dell'ateromasi precoce, può essere distinta da quella anagrafica. Per calcolare tale "età vascolare" è stato utilizzata la misura della velocità del flusso sanguigno tramite ecografia. L'età vascolare riscontrata risulta maggiore rispetto all'età cronologica, soprattutto in giovani donne, a prescindere dall'attività di malattia, durata e danno d'organo. Il danno cronico è stato ulteriore argomento di discussione in una comunicazione orale, in cui è stato ipotizzato come indice predittore di ospedalizzazione. La presenza di danno d'organo, così come la presenza di attività di malattia di lunga durata, che dunque necessita di terapia immunosoppressive ad alte dosi, sono indici predittivi di ospedalizzazione: da qui l'importanza di raggiungere una bassa attività di malattia o remissione al fine di avere un miglior controllo della patologia.

Coinvolgimento articolare e cutaneo sono stati trattati in un'unica sessione condivisa. Il nostro gruppo di ricerca è intervenuto esponendo uno studio condotto su 78 pazienti con manifestazioni articolari alla ricerca di anticorpi tipici dell'artrite reumatoide (anti peptidi citrullinati, fattore reumatoide e anti-proteine carbamilate) presenti nel siero. I pazienti arruolati sono stati divisi in due gruppi, artrite senza deformità articolare e artropatia di Jaccoud. Solo 4 pazienti del secondo gruppo manifestavano positività di tutti e 3 gli anticorpi studiati. Gli anticorpi anti proteine carbamilate erano presenti ad alto titolo nel gruppo di pazienti senza artrite deformante e nel 45% dei pazienti aventi fattore reumatoide e anti peptidi citrullinati negativi, suggerendo così un loro possibile ruolo di marcatori di manifestazione d'organo.

Un secondo studio condotto dal gruppo di ricerca di Cagliari ha ricercato i fattori predittivi di riacutizzazione articolare in pazienti affetti da impegno muscoloscheletrico e artropatia deformante di Jaccoud.

Sono stati arruolati 94 pazienti osservati per 5 anni tramite l'utilizzo dell'ecografia articolare oltre ai parametri sierologici. L'utilizzo di quest'ultima metodica tramite l'applicazione del segnale power-Doppler è risultata essere sensibile al rilevamento di iniziali fasi di attività di malattia che, se protratta nel tempo, può portare a danno articolare e deformità in Jaccoud delle articolazioni colpite.

Per quanto riguarda il coinvolgimento cutaneo, il nostro gruppo di ricerca ha presentato una comunicazione orale riguardante la sicurezza e le cause di discontinuità dei farmaci antimalarici in 402 pazienti con LES e 103 aventi lupus discoidale. Nello studio è stato confermato che i farmaci antimalarici godono di un ottimo profilo di sicurezza: solamente il 19% ha avuto effetti collaterali che ha portato la sospensione del farmaco nel 9% dei casi, la maggioranza per complicanze oftalmologiche.

La gravidanza nei pazienti con LES è un argomento delicato che è stato trattato in due distinte sessioni. Interessante è stata una comunicazione orale sull'efficacia e la sicurezza dei glucocorticoidi a rilascio modificato a basso dosaggio (< 7.5 mg/die) durante la gestazione: 9 pazienti hanno assunto tale dosaggio di glucocorticoidi a rilascio modificato e 9 a rilascio standard per 6 mesi. L'attività di malattia dopo la gravidanza è risultata maggiore nelle pazienti che assumevano glucocorticoidi a rilascio immediato. L'importanza della presenza di remissione di malattia prima del concepimento è stata valutata in uno studio condotto dai ricercatori di Pavia su 78 gravidanze. Gli autori concludono che la presenza di remissione nei sei mesi prima del concepimento è protettiva nei confronti di riacutizzazioni durante la gravidanza che, non controllate, possono portare a parto pretermine. Un altro studio condotto su 37 donne da ricercatori

francesi ha dimostrato la sicurezza della fertilizzazione *in vitro* in donne affette da LES e sindrome da anticorpi-antifosfolipidi (APS) in remissione da almeno 6 mesi: tramite tale metodica infatti 26/37 donne hanno partorito bimbi sani.

Durante l'ultima giornata altre due comunicazioni orali hanno trattato il tema della fertilità e della gravidanza. Nella prima sono stati correlati i livelli di IgA degli anticorpi anti-fosfolipidi con le gravidanze patologiche senza causa nota. Tale categoria anticorpale ha un ruolo di supporto diagnostico nella sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, tuttavia non correla con la comparsa di complicazioni durante la gravidanza. Sempre l'andamento degli anticorpi anti-fosfolipidi è stato valutato in uno studio su 105 donne in età fertile con LES ed APS, APS o solo positività anticorpale. Dallo studio è emerso che il fumo di sigaretta incide sul titolo degli anticorpi anti-fosfolipidi aumentandolo, favorendo così eventi trombotici.

Infine, un'ultima sessione era dedicata alle diverse strategie per ottimizzare la gestione dei pazienti affetti da lupus, con ampio spazio al rapporto medico-paziente.

In prima persona ho presentato uno studio in cui è stata valutata tramite un questionario dedicato (FACIT-F) la presenza di fatica in una coorte di pazienti. Il livello di fatica avvertito è aumentato nel LES ed in particolare nei pazienti con manifestazioni muscoloscheletriche, indipendentemente dall'attività di malattia: ciò a voler dimostrare l'importanza di tale aspetto che non può essere sottostimato per una corretta gestione della malattia. In un altro studio è stata esaminata la qualità della vita tramite questionario dedicato (SF-36) in 120 pazienti lupici. Da tale ricerca, in accordo con i dati presenti in letteratura, è emerso che la qualità della vita è strettamente correlata con l'attività di malattia, il danno cronico e con la durata di malattia.